

HEART RHYTHM STABILIZATION USING A NEUROCYBERNETIC PROSTHESIS

特許公報番号 JP11514268T

公報発行日 1999-12-07

発明者:

出願人

分類:

一国際: A61N1/36; A61N1/362; A61N1/36; A61N1/362; (IPC1-7):
A61N1/362

一欧州: A61N1/362A; A61N1/36D

出願番号 JP19960515139T 19961009

優先権主張番号: WO1996US16139 19961009; US19950542759 19951013

他の公開



WO9713550 (A1)

EP0854742 (A1)

US5700282 (A1)

EP0854742 (A4)

EP0854742 (A0)

ここにデータエラーを報告してください

下記の要約はありません JP11514268T

対応特許の要約 WO9713550

Heart rhythm is stabilized within the heart's free running cycle by detecting arrhythmias via a sensor (10) in a mammalian subject, and then electronically stimulating the subject's vagus (16) and cardiac sympathetic nerves (18) with a neuro-cybernetic prosthesis (12). More specifically, vagus efferent is stimulated to directly cause heart rate to slow down, while cardiac sympathetic nerve efferent is stimulated to cause the heart rate to quicken. Simultaneously, afferent from vagus and/or cardiac sympathetic nerves induce the brain (20) to employ the brain's natural mechanisms of heart control. Such nerve stimulation works in harmony with the body's natural mechanisms of heart rhythm control.

esp@cenet データベースから供給されたデータ - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-514268

(43) 公表日 平成11年(1999)12月7日

(51) IntCl.⁶
A 6 1 N 1/362

識別記号

F I
A 6 1 N 1/362

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願平9-515139
(86) (22) 出願日 平成8年(1996)10月9日
(85) 翻訳文提出日 平成10年(1998)4月10日
(86) 国際出願番号 PCT/US96/16139
(87) 国際公開番号 WO97/13550
(87) 国際公開日 平成9年(1997)4月17日
(31) 優先権主張番号 08/542,759
(32) 優先日 1995年10月13日
(33) 優先権主張国 米国 (US)
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), AU, CA, IL, J P

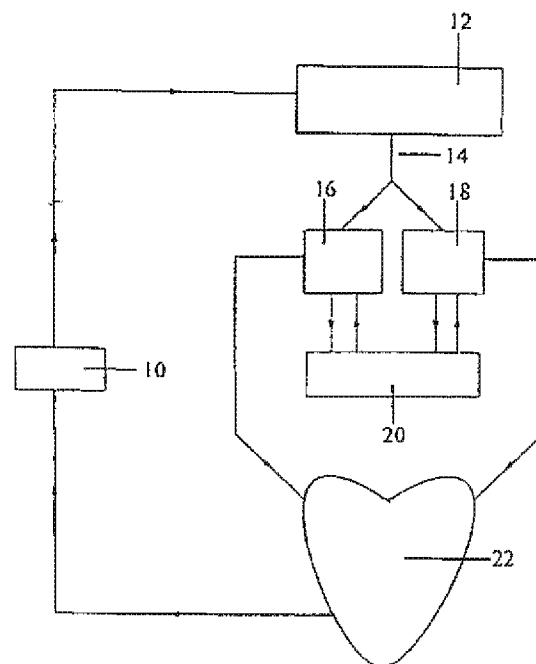
(71) 出願人 ザバラ, ジェイコブ
イスラエル国 422 62 ネタニヤ, ニッ
ツァ ストリート 34
(72) 発明者 ザバラ, ジェイコブ
イスラエル国 422 62 ネタニヤ, ニッ
ツァ ストリート 34
(74) 代理人 弁理士 倉内 基弘 (外1名)

(54) 【発明の名称】 ニューロサイバネチックプロテーゼを使用する心臓律動の安定化

(57) 【要約】

心臓律動は、ほ乳動物における不整脈をセンサー (10) により検出し、次いで被検体の迷走神経 (16) 及び心臓交換神経 (18) をニューロサイバネチックプロテーゼによって同時に刺激することにより安定化される。さらに詳しくは、速心性迷走神経は心拍数を低下させるように刺激されるが、速心性心臓交換神経は心拍数を速めるように刺激される。同時に、迷走及び (又は) 心臓交換神経の求心性神経は脳が心臓制御機構を使用するように誘発させる。このような神経刺激は、体の自然の心臓律動制御機構と調和して働く。

FIGURE 1



【特許請求の範囲】

1. 次の工程：

(a) 人の心臓律動をモニターして不整脈を検出し、不整脈に応じて、

(b) 少なくとも一つの電子シグナルを人の迷走神経及び心臓交感神経に同時に送って心臓律動を安定化させる

を含む人の心臓律動を安定化させる方法。

2. 工程 (b) が人の心臓律動を心臓の自由運動サイクル内にあるように心臓を誘発させる請求項 1 に記載の方法。

3. 電子シグナルが人の迷走神経及び心臓交換神経の求心性及び遠心性神経の双方に活動電位を誘発させる請求項 1 に記載の方法。

4. 少なくとも一つの電子シグナルが、人の迷走神経及び心臓交換神経と接触された単一電極によって迷走神経及び心臓交換神経に送られる請求項 1 に記載の方法。

5. 少なくとも一つの電子シグナルが、迷走神経に接触する第一電極及び心臓交換神経に接触する第二電極によって人に送られる請求項 1 に記載の方法。

6. センサーが人の心臓律動をモニターし、心臓の自由運動サイクルの以外の心臓律動を検出したならば、ニューロサイバネチックプロテーゼに電子シグナルを送り、そこで該プロテーゼが少なくとも一つの電子シグナルを迷走神経及び心臓交換神経に同時に送って心臓律動を安定化する請求項 1 に記載の方法。

7. センサーが、頻脈、細動、粗動又は徐脈型不整脈の少なくとも一つの発現を検出したならば、プロテーゼに電子シグナルを送るようにプログラミングされる請求項 6 に記載の方法。

8. 下記の工程：

(a) 1 個以上の電極に電子シグナルを周期的に送るようにニューロサイバネチックプロテーゼをプログラミングし、

(b) 人の迷走神経及び心臓交換神経の双方を該 1 個以上の電極と接触させるを含む人の心臓律動を安定化させるための方法。

9. 1 個の電極が迷走神経及び心臓交換神経の双方と接触される請求項 8 に記

載の方法。

10. 少なくとも1個の電極を人の迷走神経及び心臓交換神経の双方と接触させて配置する工程を含む人に電極を配置する方法。

11. 少なくとも1個の電極が人の頸部の迷走神経及び心臓交換神経に接触される請求項10に記載の方法。

12. 迷走神経及び心臓交換神経の双方の求心性及び遠心性神経が少なくとも1個の電極によって接触される請求項10に記載の方法。

13. 少なくとも1個の電極が単一電極である請求項10に記載の方法。

14. 少なくとも1個の電極がバイポーラー電極である請求項10に記載の方法。

15. ニューロサイバネチックプロテーゼと電子連通関係にある人の不整脈を検出するための手段と、少なくとも一つの電子シグナルをニューロサイバネチックプロテーゼから人の迷走神経及び心臓交換神経に同時に送るための手段とを含む、人の心臓律動を心臓の自由運動サイクルに回復させるための装置。

16. 少なくとも1個の電子シグナルを送るための手段が単一電極で終わっている絶縁ワイヤである請求項15に記載の装置。

17. 少なくとも1個の電子シグナルを送るための手段が、2本のワイヤであってそれぞれがバイポーラー電極で終わっているものである請求項15に記載の装置。

18. 人の不整脈を検出するための手段が人のEKGをモニターするセンサーである請求項15に記載の装置。

19. 人の不整脈を検出するための手段が人の血流をモニターするセンサーである請求項15に記載の装置。

20. 人の不整脈を検出するための手段が人の心臓のインピーダンスをモニターするセンサーである請求項15に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

ニューロサイバネチックプロテーゼを使用する心臓律動の安定化

発明の分野

本発明は、ニューロサイバネチックプロテーゼ(neurocybernetic prosthesis)を使用する心臓律動の安定化、さらに詳しくは心臓の自由運動サイクル(free running cycle)内に心臓律動を保持するための心臓刺激技術に関する。

発明の背景

人の心臓律動が彼の安寧な状態に対して最適でなく、生命に脅威となり得る場合がある。心臓律動が早過ぎる不整脈には、細動、粗動及び頻脈がある。心臓律動が遅過ぎる不整脈は、徐脈型不整脈として知られる。これらの場合のいずれにおいても、心拍数を正常な安静な範囲(自由運動サイクルとして知られる)に保持するための身体の機構は、ともかくも欠陥がある。

心臓を所望の律動で鼓動させるようにさせる種々の手段が開示され、用いられている。薬剤が心臓律動に影響するように普通使用される。しかして、人が慢性的の不整脈状態を有する場合には、この問題を制御するために薬剤を規則的なペースで投与することができる。別法として、これらの状態の一つを有する人は、自分の心臓律動が迷走的であると感じるときにはいつでも飲めるように薬剤、例えばニトログリセリンを持ち歩くことができる。薬剤療法は全く普通であるけれども、これは、他の問題も多くあるが、副作用が起こり得るという点で多少比特異的なものであること、必要な薬量と実際に投与する薬量との間の良好な相関を欠いているということを含めて多くの欠点を有する。

心臓律動の調節のための別の方法は、心臓組織に電極を直接配置し、これにより心臓に電子シグナルを送ることである。例えば、心臓律動が慢性的に不整脈である場合には、ペースメーカーが普通使用される。この方法は、徐脈(遅い心拍数)を治療するためには、安全であって好結果を与え、徐脈整調として知られる。他方、頻脈整調は、これが心拍数を致死的な細動にまで促進させ得るために有効ではなく、非常に危険なものである。

活性な植込み可能心臓除細動器(AICD)が商業的に入手でき、ある場合に

は遅れすぐりの治療である。このユニットは、細動の発生のときに使用すべく頻脈整調を支援的な除細動と組合せたものである。しかし、これらのユニットは、非常に複雑で高価であり、従って広く使用されていない。

迷走神経を刺激するため電極を使用するいくつかのレポートがあったが、このような刺激は心臓律動に影響を及ぼす。例えば、ビルガッティ他、J. Thoracic Cardiovas. Surg. 56(1): 71-82 (July 1968) を参照されたい。迷走神経の電気刺激は、神経インパルスを中心まで送り、この神経インパルスが心拍数を低下させる。しかし、この心臓律動制御法は、迷走神経を過剰に刺激する可能性を被り、しかして人を生命に脅威となり得る徐脈型不整脈を経験させる。確かに、迷走神経の刺激だけでは徐脈に対する好適な治療法ではないであろう。

上記のビルガッティ他により開示されたように、徐脈型不整脈に打ち勝つために薬剤を使用することができるが、しかし、この場合の薬剤療法は通常は、有効であるようにするのに十分に時機に合わされないし又は投薬されない。別法として、心臓と迷走神経の双方に電極を配置することができるが、この場合に、迷走神経は心拍数を遅くするように働き、心臓上の電極は必要時に心拍数を増大させるように整調の刺激を与える。後者の心拍数制御法は、徐脈型不整脈ペースメーカーを必要とするもので、PCT公告第WO 93/21824号（“メドトロニック”）に記載されており、またこれは従来技術の心拍数制御法も記載し、ビルガッティの論文も検討している。メドトロニック法は、心臓内にペースメーカー電極を配置するための複雑で身体を侵す外科手術を必要とする。

従って、斯界においては、一時的な及び慢性的な心臓不整脈に打ち勝つための方法であって、急性な不整脈の場合に迅速に応答できるような方法についての要求が存在する。

発明の概要

本発明は、人の心臓律動を安定化させる方法を提供する。この方法は、（a）人の心臓律動をモニターして不整脈を検出し、不整脈に応じて、（b）少なくとも一つの電子シグナルを人の迷走神経及び心臓交感神経に同時に送って心臓律動を安定化させる工程を含む。

本発明の他の観点は、人の心臓律動を安定化させる方法である。この方法は、
(a) ニューロサイバネチックプロテーゼをプログラミングして電子シグナルを
1個以上の電極に周期的に送り、(b) 人の迷走神経及び心臓交感神経の双方を
該1個以上の電極と接触させる工程を含む。

さらに本発明の他の観点は、人に電極を配置させるため方法である。この方法
は、少なくとも1個の電極を人の迷走神経及び心臓交感神経の双方と接触させて
配置する工程を含む。

本発明のさらに他の観点は、人の心臓律動を心臓の自由運動サイクルまで回復
させるための装置である。この装置は、人の不整脈を検出するための手段を含み
、この手段がニューロサイバネチックプロテーゼと電子的に連通関係にあるもの
である。また、この装置は、ニューロサイバネチックプロテーゼから少なくとも
一つの電子シグナルを人の迷走神経及び心臓交感神経に同時に送るための手段を
含む。

詳細な説明

上記の概要並びに本発明の好ましい具体例の詳細な説明は、添付の図面と結び
つけて読めば一層良好に理解されよう。本発明を例示するために、図面において
、現時点で好ましい具体例を示す。しかし、本発明はここに示した正確な配列及
び装備に限定されないことを理解されたい。

添付の図において、図1は、本発明のフィードバックループを示す概略図であ
って、心拍数データがニューロサイバネチックプロテーゼにより受信され、これ
が電子的刺激を迷走神経及び心臓交感神経に送って、これらの神経において活動
電位を発生させ、心臓及び脳にもたらし、これによって心拍数に影響を及ぼすよ
うにしたものである。

好ましい具体例の詳細な説明

本発明の方法の効能を理解するための背景として、心臓制御のための身体の固
有の機構の検討を以下に示す。健康な人においては、迷走神経及び心臓交感神経
は、自由運動サイクル内で心拍数を自動的に保持するのに緊密にかかわっている
。ここでいう迷走神経とは、圧受容器又は化学受容器のような心臓の調節又は安
定化、S A又はA V結節などの直接遠心性神経支配にかかわっている迷走遠心性

及び求心性神経の全ての神経を包含する。簡略にするために、ここにいう心臓交感神経とは、首における頸交感神経幹並びに星状神経節を包含する。

一般に、迷走神経による心臓の刺激は心拍数の減少をもたらすが、心臓交感神経による心臓の刺激は心拍数の増加をもたらす。身体は、心臓律動を心臓の自由運動サイクル内に保持するのを助けるために迷走神経及び心臓交感神経の作用の組合せを使用する。

さらに詳しくは、迷走神経及び心臓交感神経は、心臓のS A結節、A V結節、冠状流れ及び（又は）筋収縮性に作用して心臓律動を調節する。遠心性迷走神経は、S A結節及びA V結節の高分極並びに冠状流れの増大を生じる。遠心性交感神経は、S A結節及びA V結節の脱分極並びに筋収縮性の増大を生じる。また、心臓交感神経は、低い心拍数の利益を増大させる心臓の収縮力を増大させることができる。迷走神経及び心臓交感神経からの活動電位の正味の効果は、S A結節及びA V結節の高分極及び脱分極と、冠状流れ又は筋収縮性の増大の加重を生じさせることであり、これが定常的な心臓律動を保持する。

迷走神経の調節は、心臓の交感神経の調節と協調される。例えば、迷走神経の刺激は、心臓の自由運動サイクルに依存して心拍数を低下させることができるが、交感神経の刺激は心拍数を増大させることができる。最適の又は安定化された心拍数は、迷走神経及び交感神経の刺激の協調によって具体化される。無関係に作用する神経の各セットは、運動のような特定の要求により決定して、心拍数の設定された点を“飛び越す”かもしれない。従って、人体は、不注意の過度の迷走神経刺激の結果であるかもしれない徐脈又は徐脈型不整脈を保護するための“緩衝体”としてを作用させるために交感神経刺激を当然に使用する。

概説すれば、本発明は、好ましくは、患者の心臓律動をモニターして不整脈の発現、即ち、心臓がその自由運動サイクルからはずれる不安定な又は悪い律動の発現を検出するための方法を提供する。不整脈が検出されたときは、本発明は、迷走神経及び心臓交感神経を同時に刺激するためのニューロサイバネチックプロテーゼを提供する。用語“心臓神経”とは、ここで使用するときは、迷走神経及び心臓交感神経をまとめて言う。この刺激は、心臓をその自由運動サイクルに戻すように心臓を促す。好ましい患者は人である。

図1は、本発明の好ましい具体例の非常に概略的な図を示す。図1に示すように、センサー10が患者の心臓律動を検出し、その情報をニューロサイバネチックプロテーゼに供給する。心臓律動が満足できる範囲にないときは、ニューロサイバネチックプロテーゼが、少なくとも一つの迷走神経16（副交感神経）及び少なくとも一つの心臓交換神経18に突き当たる1本以上のワイヤ、最終的には1個以上の電極（まとめて、14）を介して電子刺激を送ることによって応答するように予備プログラミングされる。電子刺激は、活動電位を脳20及び心臓22の双方に送るように迷走神経及び心臓交換神経を誘発させる。

心臓22に送られた活動電位は心拍数に直接影響を与える。脳20に送られた活動電位は、いわゆる漸増効果（recruitment effect）又は漸増応答により、孤束核を含めて脳の心臓血管中枢（図示してない）を促して活動電位を迷走神経及び心臓交換神経より送り戻し、心臓に影響を与え、これによって心臓をその自由運動サイクルに復帰させる。心臓律動のこの再安定化は、センサー10により検出され、これでループは完了する。図1において、矢印は、情報の流れの方向である。

本発明の方法に有用な装置の種々の構成成分並びにこれらの成分が配置される構成をここで説明する。本発明は、ある種の刺激に応じて電子シグナルを心臓神経に送るニューロサイバネチックプロテーゼを使用する。

このプロテーゼは、好ましくは、以下に検討するように、種々の異なった刺激を識別することができ、予備プログラミングされたパラメーターに従って受けた特定の刺激に応じて電子シグナルを開始する。しかして、ニューロサイバネチックプロテーゼは、患者の個々の要求及び不整脈のタイプに順応するようにそのプログラミング機能によって制御することができる。

本発明の方法にとって好適なニューロサイバネチックプロテーゼは、当業界で周知であり、市場で入手できる。好ましいニューロサイバネチックプロテーゼは、米国特許第5,025,807号、同4,867,164号及び同4,702,254号に最初に開示された。プロテーゼは、患者の体外に配置し、又は患者の体内に植えこむことができる。

患者が重病の、生命に脅威となり得る不整脈を有することを医師が決定する場

合には、患者の慢性状態の永久的な軽減を図るために患者の体内にプロテーゼを植込むことが好ましいであろう。好ましい植込み可能なプロテーゼは、米国特許第5,154,172号に詳細に記載されている。この開示の全部を個々に引用することによってここに含めるものとする。好適な植込み可能なプロテーゼは、テキサス州ウエブスターのサイバロニックス社からモデル100NCPパルス発生器として得ることができる。

プロテーゼに接続しているのは、1個以上の電極で終わっている1本以上のワイヤである。本発明の方法は、迷走神経及び心臓交換神経の少なくとも一つ、好ましくは両タイプの神経の求心性神経（活動電位を脳に送る神経）及び遠心性神経（活動電位を心臓に送る神経）の双方を含めて、迷走神経及び心臓交換神経の双方の同時的な電子刺激を必要とする。しかして、本発明の方法は、迷走神経及び心臓交換神経と接触させるための少なくとも1個の電極、好ましくは1個又は2個の電極の使用を包含する。

この方法によれば、電極は一つ以上の神経と接触されるが、この場合に神経に物理的な損害をほとんど与えないか又は全く与えない任意の電極が本発明に好適である。電極の例として、らせん状及びパッチ状の電極があるが、これらのタイプの電極の双方が当業界で周知であり、市場で入手できる。本発明にとっては、らせん状電極が現時点では好ましく、例えば米国特許第4,573,481号及び同5,154,172号に開示されている。好ましくは、らせん状電極の直径は、電極により刺激される神経又は神経束の直径とほぼ等しいか又はそれよりも多少大きくすべきである。

迷走神経及び心臓交換神経への電極配置の正確な部位は重要ではない。電極の配置は外科的操作を必要とするので、電極配置の部位は、好ましくは、外科的手術の身体への侵害、従って患者への危険を最小限するように選択される。外科医は周知のように、心臓交換神経は、脊髄の頸-胸部から出ている。心臓交感神経は、頸交感神経幹内に又はこれと隣接して収容されていて、これと共に心臓への分枝の前まで走っている。迷走神経の上心臓神経及び下心臓神経は、心臓への分枝の前に頸迷走神経内に収容されている。従って、首における同じ限られた手術操作内でこれらの神経の全てを捕捉することが可能である。何故ならば、迷走神

経及び交感神経幹の双方は頸動脈に沿って存在し、それらは包囲組織を含まずに容易に解剖し、刺激のために電極内に配置することができるからである。このような手術は、頸部の頸動脈閉鎖におけるような典型的な神経外科手術を行う外科医にはなじみのことである。

従って、本発明の好ましい具体例においては、本発明に従って交感神経幹及び頸迷走神経の双方を包含するように単一の電極、又は一对の電極を利用することができる。単一の電極が最も簡単であるか又は最も良い配列である。しかし、それは分離した電極配置ほど有効ではないかもしれない。単一電極は、ユニポーラー刺激を提供し、この場合には電極はカソードとして作用し、プロテーゼはそれ自体アノードとして作用する。

本発明の別の好ましい具体例によれば、2個の電極を迷走神経及び心臓交感神経と接触させることができる。第一の電極は前記のように、上心臓神経より上の頸迷走神経に配置することができる。第二の電極は、バイポーラー刺激を達成するように上心臓神経の分枝の上又は下に配置することができる。バイポーラー刺激は、2個の電極の配置であって、この場合には一方がカソード的であり、他方がアノード的あるものである。好ましくは、カソード性及びアノード性のらせん状電極が、一緒にした迷走神経と心臓交感神経の回りに隣接位置で配置される。分離した電極配置は、以下に検討するように、伝達の最適化を利用して求心性迷走神経又は心臓交感神経を個々に活性化して漸増応答を達成することができる。

不整脈のタイプの診断は、A-V又はS-A結節が主にかかわるかどうか並びに樹にののために右又は左の迷走神経が適切であるかどうかを決定しよう。心臓に最も近い電極は、遠心性心臓神経の活性化を最適化することが必要であるならばカソードであろう。しかし、心臓から遠くにある電極は、心臓への漸増応答のために遠心性心臓神経の活性化を最適化することが必要であるならばカソード性であろう。従って、遠心性神経の刺激を最大にするためには、カソード電極を心臓の最も近くに配置することができるが、求心性神経の刺激を最大にするためにはカソード電極を脳に最も近くに配置することができる。

心臓の神経支配領域においては右及び左迷走神経による広範なオーバーラップ

があるが、右迷走神経はA-V結節を一層広範に支配し、左迷走神経はS-A結節をさらに著しく支配する。従って、右又は左迷走神経は、電極を左又は右脳のいずれかに配置することによって、不整脈又は細動の起源及び性質に依存して、選択的に刺激することができる。必要ならば、電極は、右及び左の分枝の双方に配置でき、装置は適切に応答するようにプログラミングできよう。

迷走神経の上及び下心臓神経は、不整脈のタイプ及び再安定化に必要な条件に依存して、最適な結果のために個々に又は一緒に刺激することができる。例えば、不整脈が早発心室収縮(PVC)であるならば、電極は、心臓律動を安定化させるために右頸迷走神経及び頸交感神経幹に接続することができよう。

本発明の随意であるが好ましい方法(予防的方式という)は、心臓からの電気シグナルを検出するためのセンサーとして電極を使用する。電極センサーは、心臓律動、収縮力、EKG、EKG結果の間の時間遅れ、EKG結果の大きさ及び脈拍数(これらのいずれか又は全部は心臓神経の刺激の必要を指示しよう)をモニターし及び検出するために心房又は心室のいずれかに配置される。従って、電極センサーは、例えば、患者の心電図(EKG)又は脈拍によって測定時の患者の心臓律動を検出することができる。EKGによる検出は、ペースメーカーに関係する特許及び特許出願に広く記載されている。例えば、WO93/21824を参照されたい。この開示をここで参照することによってその全てを含めるものとする。さらに、センサーは血流から脈拍を検出するのに有用である。これは、電気シグナル(例えば、EKG)が心臓収縮及び血流と密接に関連しないので、いくつかの条件に対して要求されよう。別法として、患者の心臓のインピーダンスをモニターするセンサーを使用できよう。このようなセンサーは斯界で周知である。

センサーは、本発明によれば必ずしも存在しない。しかして、一つの具体例では、ニューロサイバネチックプロテーゼは、外部刺激に答えてのみ活性化することができ、ここにこのような外部刺激は、例えば、以下に説明するように、適当な場合にプロテーゼのプログラミングされた回路を無視できる患者又は処置する医師によって提供できる。しかして、装置の予防的方式に加えて、中断方式を採用することが可能である。中断方式は、進行性の不整脈の発現中に心臓律動を再

安定化するために利用されよう。患者が不整脈が起こっていることを知るようになったときに、患者は、装置内のリードスイッチが装置の出力を開始させるような磁石を自分の胸に当てることができる。出力は、特定の患者に適したプログラミングされた一組のパラメーターに基づいていよう。

さらに別法として、ニューロサイバネチックプロテーゼは、連続であるが周期的なベースで電子シグナルを発生させることができる。これは、患者が慢性心臓不整脈を患っている場合に好ましい。この場合には、医師は、患者のために適当な電子刺激プロトコルを決定し、それに応じてプログラミングしたプロテーゼを有しなければならない。これらの決定を作るための手順は医師にとって既知である。

以下の部分は、本発明の方法による処置に服することができる心臓律動障害を検証し説明する。本発明の方法は、心房細動、心室細動、心房頻脈及び心室頻脈のような不整脈に打ち勝つのに有用である。迷走神経の刺激が、心拍数又は収縮力を変化させることにより間接的に、或いは冠状血管の直径を増大させることにより直接的に冠状血流を増大させる研究において示された。しかして、この方法は、不整脈が冠状血流の増大に起因するときに使用することもできる。

本発明の方法の重要な点は、心臓律動に影響を与えるように選ばれた遠心性神経の刺激を使用する。詳しく言えば、これらの選ばれた遠心性神経は、一緒に刺激し又はときには個々に刺激できる遠心性心臓迷走神経及び心臓交換神経である。しかして、本発明は、頻脈、細動又は粗動を含めて心室又は心房不整脈を予防し又はさえぎるために遠心性迷走神経及び心臓交換神経の刺激を提供する。遠心性迷走神経を電子刺激すると、神経インパルスが心臓に送られ、これが心拍数を低下させる。

しかし、迷走神経の刺激に答えて心拍数があまりにも低下するようなことが起こるが、この効果は余りにも早く鼓動する心臓を有するので患者にとっては悪くなくとも不利となろう。従って、本発明は、心拍数を低下させる心臓交換神経の刺激も提供する。交換神経の刺激も、低い心拍数の利益と共に心臓出力を間接的に増大させる心臓の収縮力を増大させることができる。

遠心性迷走神経及び心臓交換神経が電子刺激されたときは、これらの遠心性神

経は、心臓に、特に心臓のS A結節に直接に活動電位を送る。S A結節の迷走神経の刺激は結節の分極、しかして心拍数の低下を生じさせるが、S A結節の心臓交換神経の刺激は結節の脱分極、しかして心拍数の加速を促進させる。

選ばれた求心性神経の刺激は、本発明の方法の第二の重要な部分である。本発明に従う迷走神経及び心臓交換神経の刺激は、心臓へのインパルスの指示を単にするだけではない。本発明に従う適当な電極の配置のために、神経インパルスは、不整脈がニューロサイバネチックプロテアーゼにより検出されたときはいつでも脳に送られる。脳の刺激は、それ自体の自然の心臓律動機構を働くように脳を促すが、そうでないと脳は有効に達成することができない。刺激されると、脳は、その通常の態様で、即ち、ホルモンなどを放出することによって迷走神経及び心臓交換神経を介して活動電位を送ることによって不整脈に応答するように促される。従って、本発明に従う神経刺激は、不整脈に打ち勝つように努力するにあたって脳の自然の心拍数制御機構を補うが、この効果はここでは漸増効果又は応答という。

心臓に対する漸増効果の影響は遅れ（刺激の着手の時点からの）をもって生じるので、遠心性心臓神経の刺激により開始される効果は、求心性の刺激により得られる漸増効果によって延長し又は強化することができる。また、漸増効果は、心臓の総合効果を最適化するように交換神経の活性化又は非活性化により脳の心臓血管中枢において調整される。

従って、本発明によれば、ニューロサイバネチックプロテアーゼは、心臓神経（遠心性交換神経及び迷走神経）に直接的に同時に影響を及ぼし、脳に対して求心性迷走又は交換神経に影響を及ぼすことによって漸増応答を生じさせることができる。

脳における漸増効果は、心臓上で迷走神経と心臓交換神経の双方の活性の比較的長く持続する調整を生じさせる。さらに、皮質への相反する経路のために、脳の刺激は、固有の心臓血管自動操作に組み入れられるようになる反復した刺激にわたって条件付応答を生じる。

迷走神経及び心臓交換神経の求心性及び遠心性神経の双方を刺激することによって、本発明の最大の利益が達成される。心拍数に対する同調的效果は、迷走神

経及び心臓交換神経の双方の遠心系の同時刺激によって生じる。この効果は、ほとんど直ちにピークに達するが、比較的短い持続期間である。心拍数に対する漸増効果は、脳への迷走神経、場合により心臓交換神経求心性線維を刺激して迷走神経及び心臓交換神経の双方の放電を起こさせることにより生じる。この効果は、ゆっくりとピークに達するが、比較的長い持続期間である。同調及び漸増の両効果の一緒の発現が心拍数の最も効果的な制御を生じさせる。この一緒になった刺激は、心拍数収斂と称することができる。何故ならば、これは、心拍数を心臓収縮の自由運動サイクルに基づく安静で安定した心臓律動に収斂させるからである。

心臓交換神経は、迷走神経におけるよりも少ない求心性神経を含む。従って、迷走神経の刺激は、おそらく、心臓交換神経の刺激よりも多い漸増効果を与えよう。本発明によれば、十分な漸増効果は、迷走神経の求心性神経を刺激するだけで達成できよう。しかし、迷走求心神経に加えて心臓交換神経の求心性神経の刺激が本発明によれば好ましい。

神経を刺激するのに下記のプロトコルを使用し、しかして本発明の方法の有益な結果を得ることができる。前記のように選ばれた神経の回りに電極を配置した後、刺激のプログラムを開始しなければならない。一般に、電気シグナルの電流、周波数、パルス幅、期間、持続時間及び量は変えることができる。電気シグナルの電流とは、ここで使用するときは、どのくらいのミリアンペアが加えられるかを言い、典型的には約1.0～30ミリアンペアであるが、約0.1～約5ミリアンペアであってよい。電気シグナルの周波数とは、ここで使用するときは、電流が毎秒どのくらい多くのサイクルからなるかを言い、典型的には約10～約30サイクル/秒であるが、約5～約300サイクル/秒であってよい。パルス幅とは、ここで使用するときは、単一のパルスがどのくらい長く持続するかを言い、約0.05～1ミリ秒の間で変えることができる。刺激の期間とは、ここで使用するときは、連続したシグナルが電極に何回送られたかを言う。例えば、連続刺激シグナルは、1分間に1回又は1時間に2回などの回数で送ることができる。刺激の持続時間とは、ここで使用するときは、単一の連続刺激がどのくらい長く持続するかを言う。例えば、刺激シグナルは、10秒間又は30秒間の持

続時間で与えることができよう。刺激の量とは、ここで使用するときは、単一の連続刺激を与えるために毎秒ごとにどのくらい多くの電気パルスが電極に送られるかを言う。しかして、パルスのプログラムは、30秒の持続時間であって、2ミリアンペアの一定電流、50.0マイクロ秒のパルス幅及び20サイクル/秒の周波数を使用して1時間当たり1回の期間で患者に与えられる。

好適な一組の初期設定としては、5分間毎に30秒の200 msecのパルス幅をもって、30 Hz 及び2.0ミリアンペアの刺激が含まれる。患者が病院を定期的に訪問している間に、ニューロサイバネチックプロテーゼは、斯界で知られた標準的な手順に従って指示を受けることができ、そして患者のEKG及び血流を測定することができる。患者の快適度が決定されるが、患者が不快でないならば、電流を約0.5ミリアンペアだけ高めることができる。患者がニューロサイバネチックプロテーゼを任意に付けたり消したりさせる磁石が患者に与えられる。

活動電位が求心性及び遠心性神経の双方に伝達されたときには、伝達の最適化を使用してこれらの神経の求心又は遠心性神経のいずれかを個々に活性化することができる。伝達の最適化は、求心性か又は遠心性のいずれか及び求心性のどの経路が活性化されるかを決定するための電流、周波数及びパルス幅の設定に依存する。例えば、周波数を増大させると遅い伝達速度の神経を制御しがたくする場合があり、低い電圧が低い域値の神経のみを活性化させる。また、正電極を脳に近接させたバイポーラー電極の配置では、パルス幅を増大させて活動電位が脳に達しないようにし、漸増応答を生じさせることができる。

心臓に対する直接効果は、SA結節、AV結節（及びHisの束）又は冠状動脈に作用させることによってさらに識別することができる。この選択的な作用は、電極の活性化点の間の距離、電流の強さ、パルスの周波数又は電極の極性を調節することに基づいている。迷走神経における神経の伝達速度は、ほぼ0.5～80 m/秒であり、ここで最高の伝達速度の神経は最小の刺激電流により活性化され、最低の伝達速度の神経の制御できない期間は、周波数の識別が可能であるほどに最長である。電極の活性化点の間の距離は、どの電位がアノード性電極を通過するかを決定することができる。

本発明の治療方法は、周期的ペースで不整脈に遭遇していると医師により診断された患者における不整脈又は細動を予防するという目的を達成するのに特に適している。これらの場合に、患者は、24時間の刺激サイクルを含み、刺激のパラメーターを不整脈の特定のタイプ及び性質に調節した治療プログラムから利益を得ることができよう。

このタイプの刺激の原理は、以下の分析に基づいている。問題は、副交感神経又は迷走神経が、それ自体では、虚血のような心臓の問題か又は自律神経の中枢制御の問題のいずれかのために、心拍数を安定化できないということである。周期的な刺激により、この中枢調節を再確立し、心臓におけるような固有の不安定化、例えば虚血に起因するものでさえも克服することが可能である。

24時間の刺激サイクルが人の心臓を安定化できるということは、複雑な部分発作を有するてんかん患者について行われた、ウスマン他、“複雑な部分発作を有する患者における迷走神経の刺激の効能及び安全性”、*Epilepsia*(1990), 31 Suppl. 2:544-550 ;カマス他、“男性における心拍数変化のパワースペクトルに対する迷走神経電気刺激の効果”、*PACE Pacing Clin. Electrophysiol.*(Feb. 1992),15(2):235-243;カマス他、“人における迷走求心性神経への電気刺激の神経心臓応答”、*PACE Pacing Clin. Electrophysiol.*(Oct. 1992),15(10 Pt. 2):1581-1587の研究により裏付けられる。複雑な部分発作を有する自覚のある患者における長期の断続的な迷走神経刺激の心臓効果を基準時から刺激の8週間後までの間にEKG及び24時間ホルターモニターにより研究した。最低、最高又は平均心拍数に顕著な変化はなかった。どの患者にもEKGの形態の顕著な変化はなかった。また、患者は、次のパラメーター：1～5mA、10～50Hz、250msパルス幅で84秒間の期間を使用して、EKGの記録中に刺激を受けた。刺激中又は刺激直後に変化は認められなかった。早期心房収縮(PAC)、早期心室収縮(PVC)及び房室伝達時間(PR)を基準と比較し、興味ある結果が示された。刺激後にある患者ではPAC及びPVCの双方の減少があることが明らかにされた。ある患者ではPVCは6/hから3/hに減少し、他の患者ではPACは14/hから5/hに減少し、別の患者ではPACは6/hから3/hに減少した。カマス他は、危険性の高い冠状動脈患者に迷走神経刺激により

も

たらされた迷走状態の上昇は生命に脅威となる不整脈から患者を保護することができる」と結論している。

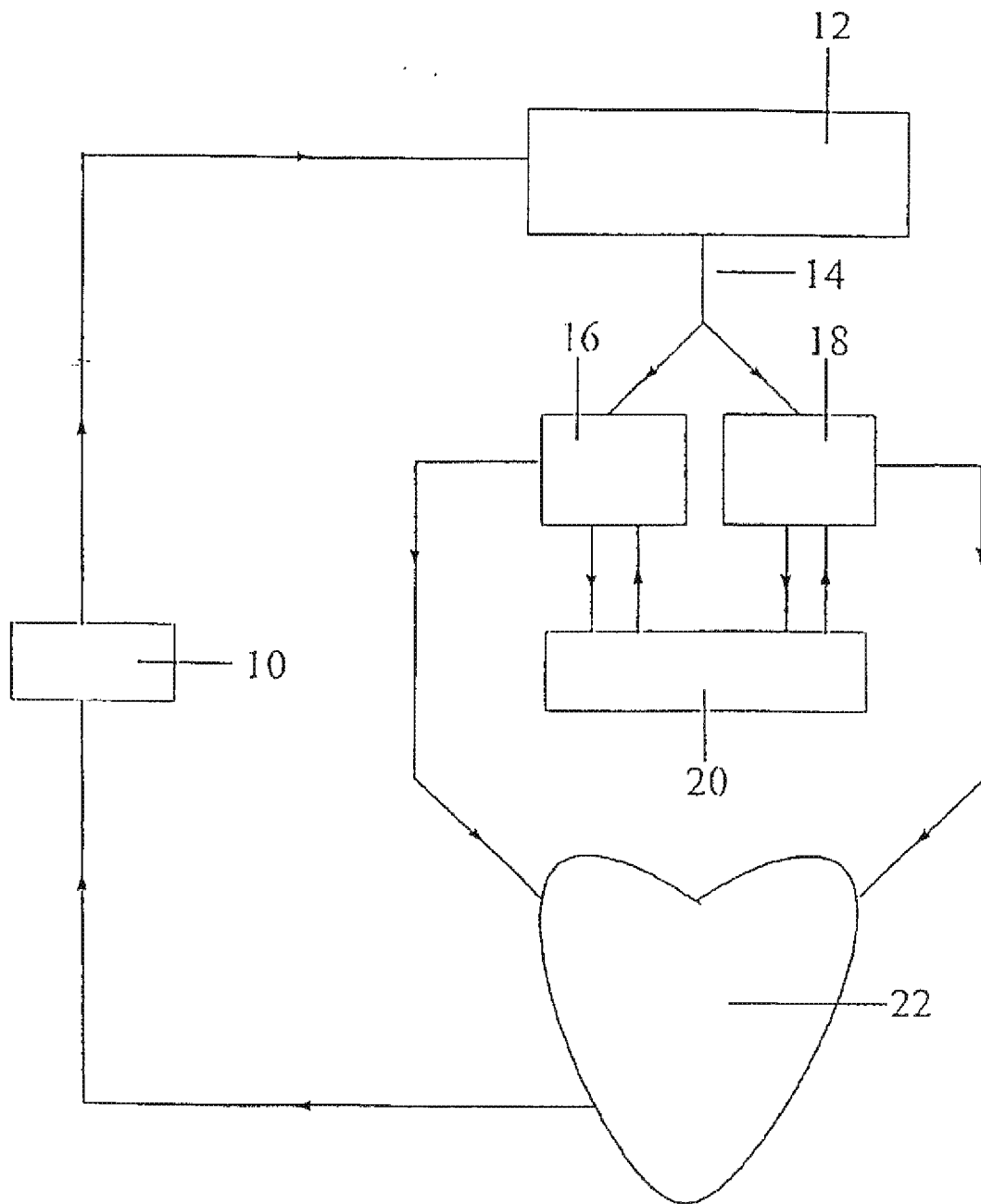
本発明の方法は、心臓律動の制御のときに身体の自然の機構を妨害しない。心臓律動にとってその自由運動サイクルからはずれることは常に悪いわけではない。例えば、運動は、心拍数を望ましいほどに増大させる。また、恐怖又は怒りのような感情状態は心拍数の望ましい増加を生じさせる。これらの場合のそれぞれにおいて、心拍数の増大は、これに応じた血流の増加がその置かれている要求に対して身体が応答するのを助けるので、望ましい。この要求がなくなったときに、心拍数は自由運動サイクルに回復する。

本発明の方法は、身体の自然の調節機構がバランス状態にあるときに心拍数を変化させないことは明らかである。例えば、米国特許第5,025,807号、同4,867,164号及び同4,702,254号に記載のような迷走神経刺激装置を付けたてんかん患者は、心拍数の変化を実質的に示さないことが明らかにされた。しかして、正常な調節中においては、神経刺激はこの必須のバランスを乱さないが、異常な律動の間は神経刺激は、心臓律動のバランスを回復するために見えない調節を行う。心臓が非常に早く鼓動しているならば、心臓は迷走神経の刺激に対して特に応答する。

上で説明した具体例に対して、本発明の広い概念から離れることなく、変更を行い得ることが当業者には認識されよう。従って、本発明は上に開示した特定の具体例に限定されず、請求の範囲に記載の通りの本発明の精神及び範囲内の変更をカバーするものであることを理解されたい。

【図1】

FIGURE 1



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US96/16139

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(6) :A61N 1/361 US CL :607/9 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 607/9, 14, 42, 44, 45, 118, 148 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, access terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	US 5,522,854 A (IDEKER et al.) 04 June 1996, entire document.	1-20
A	US 5,203,326 A (COLLINS) 20 April 1993, entire document.	1-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the cited invention cannot be considered novel or distinct inasmuch as it covers an inventive step which the document is known to have	
"E" earlier document published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the cited invention cannot be considered to involve an inventive step which the document is known to have	
"L" documents which may serve as prior art (known to the applicant) or which is used to establish the publication date of priority claims of other special reasons (as specified)		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family	
"T" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
05 NOVEMBER 1996	29 NOV 1996	
Name and mailing address of the ISA/IJS Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3590	Authorized officer <i>James F. Smith Jr</i> KENNEDY J. SCHAETZLE Telephone No. (703) 308-2211	